

STUDI IN SILICO SENYAWA JAHE EMPRIT (*ZINGIBERIS OFFICINALE* VAR. *AMARUM*) TERHADAP ENZIM SIRTUIN-1 DAN ENZIM XANTHIN OKSIDASE SEBAGAI ANTI-OSTEOARTRITIS

Dhea Amanda Putri¹, Denis Mery Mirza^{2*}, Anita Puspa Widiyana³

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang
email: 22101102029@unisma.ac.id

^{2*}Departemen Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Malang
Koresponden : email: denismerymirza@unisma.ac.id

³Departemen Farmasi, Program Studi Farmasi, Universitas Islam Malang
email: anitapuspaw@unisma.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kerusakan bertahap pada jaringan persendian yang dipicu oleh tekanan oksidatif serta peningkatan pembentukan molekul reaktif beroksigen atau disebut Reactive Oxygen Species (ROS) dikenal sebagai osteoarthritis. Xanthin oksidase diketahui berperan dalam peningkatan ROS, sedangkan Sirtuin-1 berperan sebagai enzim antioksidan yang menjaga homeostasis seluler. Penggunaan antioksidan alami, seperti jahe emprit (*Zingiber officinale* var. *Amarum*) yang didalamnya terkandung senyawa non-fenolik dengan potensi aktivitas antioksidan. Sehingga menjadi alternatif potensial dalam terapi OA karena kandungan senyawa bioaktifnya.

Metode: Penelitian ini merupakan studi in silico yang mengevaluasi interaksi senyawa non-fenolik dari ekstrak jahe emprit terhadap enzim Sirtuin-1 (5BTR) dan Xanthin oksidase (2E1Q). Analisis dilakukan melalui proses molecular docking menggunakan Pyrx 0.8 dan visualisasi interaksi ligan-protein dengan Biovia Discovery Studio 2021. Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik senyawa diterapkan menggunakan teknik dengan SwissADME dan pkCSM.

Hasil dan Pembahasan: Hasil analisis *in silico* menunjukkan bahwa senyawa α -Linolenic acid memiliki afinitas pengikatan yang tinggi terhadap enzim Sirtuin-1 (PDB ID: 5BTR) dengan nilai binding affinity sebesar $-5,8$ kcal/mol dan kemiripan interaksi residu asam amino sebesar 40% terhadap ligan kontrol, resveratrol. Selain itu, senyawa ini juga menunjukkan potensi penghambatan terhadap enzim Xanthine oxidase (PDB ID: 2E1Q) dengan nilai binding affinity $-7,2$ kcal/mol. Di sisi lain, 4-Methoxybenzaldehyde menunjukkan profil farmakokinetik dan toksisitas yang paling optimal, meliputi absorpsi gastrointestinal yang baik, tidak bersifat hepatotoksik maupun menyebabkan iritasi kulit, serta memenuhi seluruh parameter Lipinski's Rule of Five.

Kesimpulan: Senyawa α -Linolenic acid menunjukkan potensi terhadap enzim Sirtuin-1 dan Xanthine oxidase. Sehingga memberikan dasar ilmiah

untuk pengembangan lebih lanjut terhadap pengembangan jahe emprit dalam terapi osteoarthritis.

Kata Kunci: Jahe emprit, osteoarthritis, Sirtuin-1, Xanthin Oksidase, molecular docking

IN SILICO STUDY OF GINGER EMPRIT (ZINGIBERIS OFFICINALE VAR. AMARUM) COMPOUNDS AGAINST SIRTUIN-1 ENZYME AND XANTHIN OXIDASE ENZYME AS ANTI-OSTEOARTHRITIS

Dhea Amanda Putri¹, Denis Mery Mirza^{2*}, Anita Puspa Widiyana³

¹Pharmacy Study Programme, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

email: 22101102029@unisma.ac.id

^{2*}Department of Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

Corresponding author: denismerymirza@unisma.ac.id

³Department of Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

email: anitapuspaw@unisma.ac.id

ABSTRACT

Background: A gradual deterioration of joint tissues driven by oxidative imbalance and an excess of highly reactive oxygen-based molecules (ROS) is what medical science refers to as osteoarthritis. Xanthine oxidase plays a significant role in increasing ROS levels, while Sirtuin-1 functions as an antioxidant enzyme that maintains cellular homeostasis. The implications with natural antioxidants, such as *Zingiber officinale* var. *amarum* (jahe emprit), which is known to contain non-phenolic compounds with potential antioxidant activity, offers a promising alternative for OA therapy due to its bioactive constituents.

Methods: This study is an in silico investigation that evaluates the interaction of non-phenolic compounds from jahe emprit extract with the enzymes Sirtuin-1 (PDB ID: 5BTR) and Xanthine oxidase (PDB ID: 2E1Q). The procedure for predicting ligand attachment to target proteins was carried out through PyRx 0.8, while the resulting molecular contacts were illustrated with Biovia Discovery Studio 2021. Evaluations of the physicochemical behavior and pharmacokinetic profiles of the chosen molecules were then generated using the SwissADME platform alongside pkCSM.

Results and Discussion: The results of the in silico analysis show that the α -Linolenic acid compound has a high binding affinity for the Sirtuin-1 enzyme (PDB ID: 5BTR) with a binding affinity value of -5.8 kcal/mol and an amino

acid residue interaction of 40% compared to the control ligand, resveratrol. Furthermore, this compound also demonstrates potential inhibition of the Xanthine oxidase enzyme (PDB ID: 2E1Q) with a binding affinity value of -7.2 kcal/mol. Conversely, 4-Methoxybenzaldehyde exhibits the most optimal pharmacokinetic and toxicity profile, including good gastrointestinal absorption, being neither hepatotoxic nor causing skin irritation, and satisfying all parameters of Lipinski's Rule of Five.

Conclusion: The α -Linolenic acid compound shows potential against the Sirtuin-1 and xanthine oxidase enzymes. Meanwhile, when assessed in terms of pharmacokinetics and toxicity, 4-methoxybenzaldehyde did not exhibit a toxic effect, thus providing a scientific basis for further development of emprit ginger in osteoarthritis therapy.

Keywords: *Zingiber officinale*, osteoarthritis, Sirtuin-1, Xanthine oxidase, molecular docking

PENDAHULUAN

Gejala berupa nyeri berkepanjangan, rasa kaku, bengkak, serta penurunan kemampuan gerak kerap muncul sebagai akibat dari kerusakan progresif pada komponen sendi mulai dari ausnya lapisan tulang rawan, perubahan bentuk jaringan tulang, hingga tumbuhnya tonjolan kecil di tepi sendi. Rangkaian perubahan struktural dan fungsional inilah yang kemudian dikenal sebagai kondisi osteoarthritis (Allen *et al.*, 2022). Angka yang mencapai 55 juta individu sekitar seperempat populasi (24,7%) tercatat mengalami gangguan pada persendian menurut laporan prevalensi dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Persentase kasus meningkat seiring pertambahan usia, yakni 45,5% pada kelompok 55–64 tahun, 51,9% pada rentang 65–74 tahun, dan 54,8% pada mereka yang telah memasuki usia 75 tahun. Dari keseluruhan keluhan sendi tersebut, kondisi yang paling sering muncul adalah osteoarthritis. (Sasono *et al.*, 2020).

Berbagai pemicu yang meningkatkan kemungkinan terjadinya kerusakan sendi mulai dari pertambahan usia, perbedaan karakter biologis antara laki-laki dan perempuan, bawaan genetik, kelebihan berat badan, latar belakang etnis, gangguan metabolik, jenis aktivitas kerja, pola olahraga, riwayat trauma pada sendi, hingga masalah pada proses pertumbuhan. Serta terjadinya osteoarthritis juga dapat berhubungan dengan stres oksidatif dan *reactive oxygen species* (ROS) (Lepetsos & Papavassiliou, 2016; Putri *et al.*, 2022). ROS (Reactive oxygen species) utamanya diproduksi oleh beberapa sistem enzim seperti NADPH oksidase (NOX), xantin oksidase (XO). Oleh karena itu, Aktivitas enzim seperti Xanthine Oksidase diketahui

menghasilkan ROS yang memperparah inflamasi. Sebaliknya, tubuh juga memiliki sistem pertahanan endogen terhadap stres oksidatif, salah satunya adalah enzim Sirtuin-1. Enzim ini berperan dalam menjaga homeostasis seluler dengan mengatur ekspresi gen antioksidan. Aktivasi Sirtuin-1 telah dikaitkan dengan perlindungan terhadap kerusakan kartilago dan dapat memperlambat perkembangan osteoarthritis (Liao *et al.*, 2024).

Kemampuan untuk menetralkan efek merugikan molekul oksidatif di dalam tubuh dimiliki oleh sejumlah zat pelindung, yang dalam kajian biologi dikenal sebagai antioksidan (Utami *et al.*, 2022). Kemampuan untuk menghentikan proses oksidasi serta menghambat munculnya molekul radikal bebas merupakan fungsi utama dari senyawa penangkal oksidatif. Zat ini dapat berasal dari sumber alami maupun dibuat secara sintetis. Dua contoh antioksidan buatan yang dikenal memiliki efektivitas tinggi adalah butylated hydroxytoluene (BHT) dan butylated hydroxyanisole (BHA). Meskipun demikian, penggunaan keduanya perlu diwaspadai karena berpotensi menimbulkan efek karsinogenik yang membahayakan kesehatan (Hidayati *et al.*, 2017). Sehingga diperlukan terapi antioksidan alami yang salah satunya terdapat pada Jahe Emprit.

Di dalam Jahe Emprit (*Zingiber officinale* var. *amarum*) terdapat senyawa fenolik aktif yang berperan sebagai penopang aktivitas antioksidan (Wiendarlina & Sukaesi, 2019). Kemampuan komponen fenol dalam meredam stres oksidatif muncul melalui mekanisme penyerapan radikal bebas, yaitu ketika gugus hidroksil pada molekul tersebut melepaskan proton hidrogen untuk menstabilkan zat reaktif tersebut (Istiqomah *et al.*, 2021). Namun, kemampuan suatu zat untuk bertindak sebagai antioksidan tidak semata-mata ditentukan oleh kandungan fenolnya. Aktivitas tersebut juga dapat berasal dari metabolit lain di luar kelompok fenolik dalam ekstrak yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan (Hayati *et al.*, 2024). Mekanisme Jahe dengan cara memulai pengisian kembali terhadap enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT) dengan mengurangi ekspresi TNF- α , sehingga menghambat produksi ROS dan pensinyalan terkait MAPK (Jafardeha *et al.*, 2018; Ozkur *et al.*, 2022).

Mengacu pada uraian tersebut, muncul kebutuhan untuk menguji jahe emprit melalui pendekatan molecular docking sebagai tahapan awal pencarian kandidat anti-osteoarthritis. Langkah ini ditujukan untuk mengidentifikasi molekul bioaktif yang diperkirakan mampu menekan pembentukan ROS.

METODE PELAKSANAAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan penelitian *experimental* dengan desain komputasi yaitu observasi dilakukan sebelum eksperimen dengan dilakukan pengujian *metabolite profiling* menggunakan instrumen UHPLC-HRMS etanol 96%.

Bahan Penelitian

Serbuk simplisia jahe Emprit (*Zingiberis officinale* var. *Amarum*) dari daerah Batu dan Pelarut yang digunakan Etanol 96% serta Bahan studi In silico PDB ID: Enzim Sirtuin 1 (5BTR) dan Enzim Xantin dehidrogenase/oksidase (2E1Q).

Alat Penelitian

Ultrasonic Water Bath (UAE), *rotary evaporator*, instrumen UHPLC-HRMS, timbangan analitik (Shimadzu), seperangkat alat gelas, aluminium foil, perangkat keras menggunakan laptop asus windows 11 dengan spesifikasi prosesor Intel(R) Core(TM) i3-1005G1 CPU @ 1.20GHz (4 CPUs), ~1.2GHz, perangkat lunak Avogadro dan Pyrx 0.8, Website Online Protein data Bank (<https://www.rcsb.org/>), dan SwissAdme (<http://www.swissadme.ch/>), *Biovia Discovery Studio Visualizer* 2019.

Ekstraksi

Ekstraksi Metode UAE dengan perbandingan serbuk simplisia jahe emprit (1:15) dimasukkan dalam erlenmeyer dan sonikator, lalu diekstraksi selama 3 x 10 menit. Selanjutnya dilakukan penyaringan dan filtrat diperoleh kemudian di uap menggunakan Rotary evaporator hingga memperoleh ekstrak kental (Fitriani & Nashihah, 2021).

Uji Metabolite Profiling Ekstrak Jahe Emprit

Hasil ekstrak kental jahe emprit dilakukan uji UHPLC-HRMS (Thermo Scientific Q Exactive) Pemindaian penuh pada Resolusi 70.000 MS2 pada 17.500 Resolusi dengan pelarut 0,1% Asam format dalam Air (A) dan 0,1% Asam format dalam Asetonitril (B) dengan Kolom analitik (Ukuran partikel Hypersil GOLD 50 x 1 mm x 1,9 u), Laju aliran analitik (40 uL/menit), waktu pengoperasian: selama 30 menit dengan Oven kolom: 30°C dan hasil akhir yang diperoleh berupa seluruh komponen senyawa ekstrak ethanol dari jahe emprit.

Preparasi Bahan

Preparasi awal dimulai dengan mengunduh protein dari PDB (<https://www.rcsb.org/>) protein target yang dipilih yaitu Enzim Sirtuin-1 (5BTR) dan Enzim Xantin dehidrogenase/Oksidase (2E1Q) disimpan dalam file .pdb. Selanjutnya dilakukan preparasi dengan menghilangkan air dari setiap reseptor dan ditambahkan hidrogen polar dengan menggunakan program Biovia Discovery Studio 2021.

Kemudian dilakukan validasi internal dengan menggunakan aplikasi Pyrx 0.8 (Widiyana *et al.*, 2016; Lilian *et al.*, 2022).

Simulasi Molecular Docking

Proses simulasi ini dimulai menggunakan perangkat lunak Pyrx 0.8 dengan bantuan Autodock Vina. Langkah pertama dilakukan antara ligan dan protein target ditambahkan dan diatur gridbox secara manual dengan memaksimalkan ligan internalnya. Selanjutnya diperoleh berupa kompleks ligan-reseptor yang akan dilakukan visualisasi dengan Biovia Discovery 2021 untuk mengamati residu asam amino. Kemudian dilakukan pemilihan senyawa yang terpilih dan diprediksi memiliki aktivitas yang sama dengan kontrolnya serta langkah selanjutnya dilakukan analisis prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik dengan menggunakan situs web SwissAdme dan Pkcsml (Sinaga, 2024).

Uji Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik

Molekul yang berhasil disaring dan menunjukkan kecocokan pola interaksi pada residu asam amino diperkirakan berbagi tipe ikatan yang serupa dengan senyawa pembanding. Setelah itu, dilakukan penilaian terhadap karakteristik fisikokimia yang diprediksi melalui analisis lanjutan dengan SwissAdme (<http://www.swissadme.ch/>) dan Pkcsml (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>) (Dwi *et al.*, 2020) .

HASIL DAN PEMBAHASAN

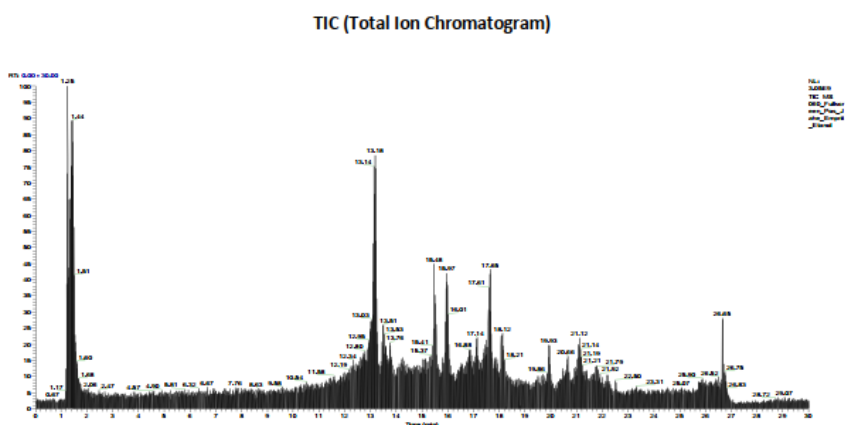
Hasil Senyawa terpilih jahe emprit

Tabel 1. Senyawa Jahe emprit

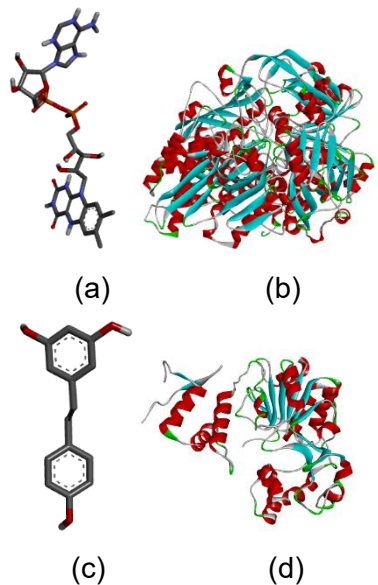
No	Nama Senyawa	RT	mzCloud Best Match
1.	4- Methoxybenzaldehyde	18.126	81.7
2.	(-)-Caryophyllene oxide	13.791	95.5
3.	Oleamide	21.064	98.4
4.	4'-Methoxyacetophenone	17.16	92.9
5.	5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone	17.531	91.4
6.	Methyl cinnamate	12.758	96.9

7.	1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	1.273	93.9
8.	Citral	18.554	92.2
9.	α -Linolenic acid	20.061	88.3
10.	1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	14.904	83.6
11.	5,6-dimethoxyindan-1-one	14.281	90.2
12.	9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	17.636	93.6
13.	9(Z),11(E),13(E)-Octadecatrienoic Acid methyl ester	22.142	91.6
14.	Linoleoyl Ethanolamide	18.86	94.4

Terdapat 15 senyawa terpilih Non-fenolik Jahe Emprit yang diperoleh dari uji UHPLC-HRMS.



Hasil unduhan harus dipisah terlebih dahulu karena adanya ligan asli dan molekul air yang terdeteksi didalamnya. Keduanya harus dipisahkan agar tidak mengganggu proses docking (Hasan *et al.*, 2022).



Keterangan : (a) Ligan Internal 2E1Q (FAD), (b) Protein Internal 2E1Q , (c) Ligan Internal 5BTR (Resveratrol), (d) Protein Internal 5BTR

Hasil selanjutnya dilakukan validasi internal untuk mengetahui nilai kelayakan dari molecular docking (Fardhani *et al.*, 2024). Hasil validasi pada 5BTR menunjukkan nilai 1,799 Å sementara protein 2E1Q menunjukkan nilai 2,277 Å . Hal tersebut menunjukkan protein 5BTR dan 2E1Q dianggap valid dan memenuhi syarat validasi dikarenakan hasil validasi internal memperoleh nilai RMSD kurang dari 3 Å (Utami *et al.*, 2022).

Tabel 2. Hasil Validasi Internal

Protein	Replikasi
---------	-----------

	1	2	3	Rata-Rata RMSD (Å)
5BTR	1.886	1.775	1.736	1,799
2E1Q	2.344	2,338	2.151	2,277

Simulasi Molecular Docking

Hasil dari molekular doking senyawa aktif jahe emprit dengan protein 5BTR dan 2E1Q akan divisualisasikan dengan Biovia Discovery Studio 2021 (Nursusanti *et al.*, 2022). Temuan yang diperoleh dari proses molecular docking ini didasarkan pada pengamatan terhadap interaksi dan pola keterikatan ligan dengan berbagai residu asam amino yang berada di wilayah aktif enzim. Tujuan dari proses tersebut adalah mengungkap pola hubungan dan bentuk keterikatan yang muncul antara molekul ligan dan reseptornya. Kecocokan rancangan interaksi yang muncul antara molekul uji dan ligan asli terhadap residu asam amino pada situs aktif enzim menunjukkan bahwa keduanya berpotensi memiliki kecenderungan aktivitas biologis yang serupa (Nursamsiar *et al.*,2021).

Tabel 3. Hasil Molecular Docking Protein 5BTR

Ligan Uji Nama Senyawa	Binding Affinity	Ikatan Residu Asam Amino	Kesamaan Residu Asam Amino dibandingkan dengan Resveratrol (%)
Resveratrol	-6,5	Conventional Hydrogen Bond: ASP292, ASP298, Lys444 Alkyl: PRO212, ALA295	100
4-Methoxybenzaldehyde	-4,7	Carbon Hydrogen Bond: ASP298 Alkyl : PRO212, ALA295 Pi-Pi Stacked: PHE414	40

(-)-Caryophyllene oxide	-6	Alkyl: PHE414, PRO212	20
Oleamide	-5,1	Alkyl: PRO212 ALA295 , PHE414, VAL445	40
5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone	-5,6	Pi-Anion: ASP292 Pi-Sigma: PRO212, PHE414 Alkyl: PRO291, ALA295 , VAL445	20
Methyl cinnamate	-5,5	Pi-Pi T Shaped: PHE414 Alkyl: PRO212	20
1,2,3,4-Tetramethyl-1,3- cyclopentadiene	-5,1	Alkyl: PRO212 , PHE414	20
Citral	-5,5	Pi-Sigma: PHE414 Alkyl: PRO212 , PRO291, PHE414	20
α-Linolenic acid	-5,8	Alkyl : PRO212 ALA295 , PHE414, VAL 445	40
1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7- (propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	-6,4	Hydrogen Bond: PHE414Alkyl: PHE414	0
5,6-dimethoxyindan-1-one	-5,6	Pi-Anion: ASP292 Alkyl: PRO212 , ALA295 , PHE414	40
9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	-5,1	Alkyl: PRO212 , PHE414 VAL445,	20
9(Z),11(E),13(E)-Octadecatrienoic Acid methyl ester	-4,8	Alkyl: PRO212 , ALA295 , VAL445 PHE414	40
Linoleoyl Ethanolamide	-5,4	Conventional Hydrogen Bond: GLN294 Alkyl: PRO212 , ALA295 , VAL445	40

Tabel 4. Hasil Molekular Doking Protein 2E1Q

Ligan Uji Nama Senyawa	Binding Affinity	Ikatan Residu Asam Amino	Kesamaan Residu Asam Amino dibandingkan dengan FAD (%)
Flavin Adenine Dinucleotide	-12,9	Conventional Hydrogen Bond: LEU404, LEU257, GLU263, ILE264, ASN261, VAL259, GLY260, SER347, THR262, ASN351, ASP360, LYS422, ALA338 Carbon Hydrogen Bond: LYS256, VAL258, GLY350, SER359, PHE337 Unfavorable Donor-Donor: ALA338 Pi-Pi Stacked: PHE337 Alkyl: ILE353, ILE403, ILE266, LEU74, VAL342	100
4-Methoxybenzaldehyde	-5,5	Carbon Hydrogen Bond: GLU402 Alkyl: LEU257, ALA301, ILE353 , ILE403 , LEU404	4
(-)-Caryophyllene oxide	-7,3	Carbon Hydrogen Bond: GLY350	4
Oleamide	-6,7	Conventional Hydrogen Bond: GLY260 , SER347	16

		Alkyl: LEU245, LEU257, PRO281, LEU287, ALA301, ILE353, ILE403	
4-Methoxyacetophenone	-5,9	Carbon Hydrogen Bond: GLU402 Alkyl: LEU257, ILE353, ILE403	8
5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone	-7,7	Conventional Hydrogen Bond: LYS249, THR354 Carbon Hydrogen Bond: ILE403 Pi-Sigma: LEU257 Alkyl: LEU245, VAL259, PRO281, LEU287, ALA301, ILE353	4
Methyl cinnamate	-6,5	Pi-Sigma: ILE353 Alkyl: LEU257	0
1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	-6,3	Alkyl: VAL259, PRO281, LEU 287, ALA301, ALA302, ILE353	4
Citral	-6,0	Conventional Hydrogen Bond: LYS249 Alkyl: LEU257, VAL259, PRO281, LEU 287, ALA301, ALA302, ILE403	4
α -Linolenic acid	-7,2	Conventional Hydrogen Bond: THR262, GLU263 Unfavorable Donor-Donor: ASN261 Alkyl: ILE264, LEU257, VAL259, ALA301, ILE353, ILE403 , LEU404	16

1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7- (propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	-8,1	Conventioal Hydrogen Bond: LEU257, LEU404 Alkyl: VAL259	8
5,6-dimethoxyindan-1-one	-6,8	Carbon Hydrogen Bond: LEU257, ALA301, GLY350 Alkyl: VAL259, ILE353	8
9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	-6,9	Conventional Hydrogen Bond: VAL259, GLY260 , ASN261 Alkyl: LYS256, LEU257, VAL 259, PRO281, LEU287, ALA301, ALA302, ILE353, ILE403	8
9(Z),11(E),13(E)-Octadecatrienoic Acid methyl ester	-7,3	Conventional Hydrogen Bond: THR354 Alkyl: LEU245, LEU257, LE 264, PRO 281, LEU287, ILE353, ILE403	8
Linoleoyl Ethanolamide	-7,1	Conventional Hydrogen Bond: ASN261, THR354 Unfavorable Donor-Donor: GLY350 Alkyl: LYS 256, LEU257, VAL259, PRO281, ALA301, ILE353, ILE403	8

Analisis Sifat Fisikokimia Senyawa Terpilih Jahe Emprit

Penilaian terhadap karakter fisikokimia komponen dalam jahe emprit dilakukan melalui platform SwissADME, yang mencakup parameter seperti massa molekul, jumlah akseptor ikatan hidrogen,

serta jumlah donor ikatan hidrogen dan Koefesian Partisi (LogP) yang berlandaskan aturan Lipinski (Pratama *et al.*, 2022). Suatu molekul kandidat obat yang ditujukan untuk penggunaan oral dianggap memenuhi kriteria kelayakan apabila tidak melampaui lebih dari satu batasan berikut: Ukuran massa molekul berada di bawah 500 Da, kapasitas menyumbangkan ikatan hidrogen tidak melampaui lima, kemampuan menerima ikatan hidrogen tidak lebih dari sepuluh, dan kecenderungan lipofilitas yang tercermin dari nilai log P berada di bawah angka lima (Widiyana *et al.*,2023; Maharani *et al.*, 2024). Berdasarkan Hasil yang ditunjukkan pada (Tabel 5) yaitu Dari keseluruhan molekul yang dianalisis, lima belas senyawa uji tercatat sesuai dengan ketentuan Lipinski's Rule of Five, sedangkan ligan asli (FAD) tidak valid untuk masuk dalam kriteria karena massa molekulnya berada di atas ambang yang disyaratkan. Dengan demikian, kelompok lima belas senyawa tersebut diperkirakan memiliki potensi untuk dapat digunakan melalui rute pemberian oral (Maharani *et al.*, 2024).

Tabel 5. Hasil Analisis Sifat Fisikokimia Senyawa Jahe Emprit

Nama Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	Log P	H-Bond Donors	H-Bond Acceptor
<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>	785.55	-2,89	9	20
Resveratrol	228.24	2.48	3	3
4- Methoxybenzaldehyde	136.15	1.61	0	2
(-)-Caryophyllene oxide	220.35	3.68	0	1
Oleamide	281.48	5.29	1	1
4'-Methoxyacetophenone	150.17	1.83	0	2
5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone	350.49	4.62	2	4
Methyl cinnamate	162.19	2.22	0	2

1,2,3,4-Tetramethyl-1,3-cyclopentadiene	122.21	2.62	0	0
Citral	152.23	2.71	0	1
α -Linolenic acid	278.43	2.71	1	2
1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7- (propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	252.35	2.08	2	3
5,6-dimethoxyindan-1-one	192.21	1.88	0	3
9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	294.43	4.56	1	3
9(Z),11(E),13(E)-Octadecatrienoic Acid methyl ester	292.46	5.61	2	4
Linoleoyl Ethanolamide	323.51	3.44	2	2

Analisis Sifat Farmakokinetik Senyawa Terpilih Jahe Emprit

Penilaian terhadap karakter farmakokinetik dilakukan dengan memisahkan parameter yang dianalisis: aspek penyerapan, distribusi, dan metabolisme dihitung melalui SwissADME, sementara parameter ekskresi serta potensi toksisitas dievaluasi menggunakan pkCSM (Abdullah *et al.*, 2022). Proses pemodelan farmakokinetik serta evaluasi potensi toksisitas dilakukan untuk menilai kelayakan senyawa uji, sehingga dapat dipastikan bahwa ligan tersebut memenuhi syarat sebelum dilanjutkan ke tahap penelitian in vitro. (Tilaqza *et al.*, 2023). Berdasarkan hasil yang diperoleh pada analisis Farmakokinetik dan toksisitas dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Hasil Analisis Sifat Farmakokinetik Jahe Emprit

Nama Senyawa	Absorbsi		Distribusi		Metabolisme		Ekskresi	Toksistas	
	Absorbsi Gastrointestinal	Log Kp (permeabilitas kulit)	BBB	P-Glikoprotein Substrat	CYP2C9 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Renal OCT2 substrate	Hepatotoxicity	Skin Sensitisation
<i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>	Rendah	-14,61	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Resveratrol	Tinggi	-5,47	Ya	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
4-Methoxybenzaldehyde	Tinggi	-5,88	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
(-)-Caryophyllene oxide	Tinggi	-5,12	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

Oleamide	Tinggi	-3,05	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
4'-Methoxyacetophenone	Tinggi	-5,98	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone	Tinggi	-4,70	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Ya
Methyl cinnamate	Tinggi	-5,43	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
1,2,3,4-Tetramethyl-1,3- cyclopentadiene	Rendah	-5,95	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
Citral	Tinggi	-5,08	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
α -Linolenic acid	Tinggi	-5,08	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya
1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)-decahydroazulen-6-one	Tinggi	-6,70	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
5,6-dimethoxyindan-1-one	Tinggi	-4,70	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Ya
9-Oxo-10(E),12(E)-octadecadienoic acid	Tinggi	-4,38	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

9(Z),11(E),13(E)- Octadecatrienoic Acid methyl ester	Tinggi	-3,42	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
Linoleoyl Ethanolamide	Tinggi	-5,59	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya

PEMBAHASAN

Hasil Molekular Doking Senyawa Terpilih Jahe Emprit Terhadap 5BTR dan 2E1Q

Hasil Molekular Doking Terhadap Protein 5BTR terhadap Sirtuin-1 yang diharapkan dapat memiliki efek dalam penghambatan produksi Ros. Hasil yang diperoleh bahwa dari 15 Senyawa terdapat 6 Senyawa uji yaitu 4- Methoxybenzaldehyde, Oleamide, α -Linolenic acid, 5,6-dimethoxyindan-1-one, 9(Z),11(E),13(E)- Octadecatrienoic Acid methyl ester, Linoleoyl Ethanolamide yang dapat terhubung dengan bagian protein aktif 5BTR ikatan hydrogen ASP292 dan Alkyl PRO212 dan ALA295. Kekuatan interaksi berupa ikatan hidrogen berperan penting dalam menjaga kestabilan keterikatan antara ligan dan reseptornya. Saat molekul uji mampu menjalin ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang identik dengan titik interaksi milik ligan alami, pola tersebut menunjukkan adanya kesesuaian karakter interaksi, yang pada akhirnya menggambarkan kemiripan potensi aktivitas biologis di antara keduanya. (Nursamsiar *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil 6 senyawa tersebut diprediksi memiliki kemiripan aktivitas dengan Resveratrol dengan memiliki presentase hasil kesamaan ikatan asam amino 40%. Pada Senyawa Oleamide, α -Linolenic acid, 5,6-dimethoxyindan-1-one, 9(Z),11(E),13(E)- Octadecatrienoic Acid methyl ester, Linoleoyl Ethanolamide diprediksi memiliki kemiripan aktivitas terhadap resveratrol dibandingkan senyawa uji yang lainnya dikarenakan memiliki presentase hasil 40%. Namun, Nilai Binding Affinity senyawa α -Linolenic acid memiliki nilai affinity lebih rendah dibandingkan senyawa uji lain yaitu -5,8, Namun pada resveratrol memiliki nilai binding affinity terendah yaitu -6,5. Sehingga diprediksi memiliki ikatan yang stabil dibandingkan dengan senyawa uji lain karena apabila Nilai afinitas yang semakin rendah (lebih negatif) menggambarkan bahwa gaya tarik-menarik antara ligan dan protein semakin kuat, sehingga kestabilan kompleks yang

terbentuk menjadi lebih tinggi. (Nusantoro *et al.*, 2020; Chandradewi *et al.*, 2025).

Hasil Molekular doking Terhadap protein 2E1Q memperoleh hasil bahwa 2 dari 15 senyawa yaitu Oleamide, dan α -Linolenic acid yang memiliki ikatan kesamaan residu asam amino melalui ikatan hydrogen dan alkyl. Berdasarkan hasil yang diperoleh kedua senyawa tersebut memiliki nilai presentase kesamaan ikatan asam amino yaitu hanya 16%. Sehingga diantara kedua senyawa tersebut menunjukkan afinitas paling tinggi diantara senyawa lainnya terhadap Xanthin Oksidase, namun tanpa kemiripan residu aktif dengan ligan alami (FAD). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi menghambat enzim secara kompetitif tanpa meniru aktivitas fisiologis FAD, sehingga dapat berkontribusi menurunkan produksi ROS dalam osteoarthritis. Namun, belum teridentifikasi senyawa yang memiliki daya ikat lebih dari FAD, α -Linolenic acid memiliki ikatan binding affinity -7,2. Namun, belum teridentifikasi senyawa yang memiliki daya ikat lebih dari FAD dengan binding Affinity terendah yakni -12,9. Binding Affinity merupakan suatu nilai kemampuan dari ikatan ligan dengan reseptornya. Semakin kecil nilai yang diperoleh, semakin kuat dan stabil keterikatan antara ligan dan reseptornya. (Mirza *et al.*, 2021).

Analisis Sifat Fisikokimia Jahe Emprit

Tahapan awal dalam penelitian berbasis in-silico dimulai dengan menggali karakter fisikokimia senyawa yang akan diuji sebagai calon molekul untuk pengembangan obat baru. Pendekatan analitis ini diterapkan sebelum proses sintesis dilakukan, sehingga senyawa yang dipilih sebagai kandidat obat dapat dipastikan memiliki profil dasar yang sesuai untuk dikembangkan lebih lanjut. (Hartati *et al.*, 2021) . Mengacu pada hasil analisis sifat fisikokimia yang dipaparkan pada tabel 5. Bahwa semua senyawa uji memenuhi parameter Lipinski Of Rule Five Namun, pada hasil kontrol FAD memiliki hasil yang tidak memenuhi peraturan dari Lipinski. Parameter aturan tersebut meliputi yaitu Berat Molekul < 500 g/mol , log P

< 5 , HBD < 5 , HBA < 10 (Hidayahtullah *et al.*, 2022; Diyah *et al.*, 2022). Kriteria yang dikembangkan oleh Lipinski berfungsi sebagai acuan dalam menilai kelayakan obat untuk diberikan secara oral, terutama terkait kemampuan suatu molekul untuk diserap dan menembus membran. Pedoman ini juga menjadi rujukan penting dalam merancang struktur utama kandidat senyawa pada tahap awal penemuan obat. Namun demikian, perlu ditekankan bahwa calon molekul terapeutik yang tidak sepenuhnya mengikuti aturan tersebut masih dapat memiliki peluang untuk berkembang menjadi obat baru (Wulandari *et al.*, 2023).

Hukum lipinski pertama adalah berat molekul < 500 g/mol apabila senyawa lebih besar dari 500 g/mol tidak dapat berdifusi melewati membran sel secara difusi pasif (Mujtahid *et al.*, 2024). Kedua, besarnya nilai LogP mencerminkan tingkat sifat hidrofobik suatu senyawa semakin tinggi nilainya, semakin kuat kecenderungan molekul tersebut untuk bersifat nonpolar. Molekul dengan sifat sangat hidrofobik cenderung membawa potensi toksisitas yang lebih tinggi, sebab keberadaannya dapat bertahan lama dalam lapisan lipid bilayer dan menyebar lebih luas di jaringan tubuh, sehingga mengurangi ketepatan interaksinya terhadap enzim sasaran. Sebaliknya, nilai LogP yang terlalu kecil atau sangat bernilai negatif juga tidak memberikan keuntungan bagi stabilitas maupun efektivitas molekul tersebut, sebab molekul dengan karakter sangat hidrofilik tidak mampu menembus membran lipid bilayer dengan efektif. (Rukmono, 2019). Selain itu, jumlah akseptor (HBA) dan donor ikatan hidrogen (HBD) turut menentukan kemampuan suatu molekul untuk melewati membran plasma. Ketika nilai HBA maupun HBD terlalu tinggi, kecenderungan senyawa untuk menembus membran biologis menjadi berkurang, sehingga proses penyerapan (absorpsi) juga ikut menurun. (Tilaqza *et al.*, 2023).

Analisis Sifat Farmakokinetik Jahe Emprit

Perkiraan **profil farmakokinetik** suatu senyawa dilakukan dengan menilai parameter ADMET yang mencakup kemampuan absorpsi, pola

distribusi, proses metabolisme, serta jalur ekskresinya bersamaan dengan evaluasi potensi toksisitas. Analisis ini diperoleh melalui SwissADME dan pkCSM, dan ringkasan hasilnya disajikan pada Tabel 6. Pada Prediksi Absorpsi Gastrointestinal bahwa hasil yang diperoleh dari 15 senyawa terdapat 2 senyawa pada kontrol FAD dan senyawa 1,2,3,4-Tetramethyl-1,3- cyclopentadien adalah rendah. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa memiliki kelarutan yang buruk sehingga memiliki penyerapan yang rendah, namun apabila nilai absorpsi gastrointestinal tinggi maka memiliki penyerapan yang tinggi pada saluran pencernaan³³. Hasil prediksi absorpsi kedua ada nilai LogKp yang merupakan parameter untuk menilai permeabilitas pada kulit agar suatu senyawa dapat menembus membran kulit, serta pada parameter tersebut dipilih karena merupakan hal yang dapat dipertimbangkan dalam pemilihan obat melalui rute transdermal (Abdullah *et al.*, 2022). Mengacu pada hasil pada tabel 5. Dari hasil perhitungan, kelima belas senyawa uji menunjukkan nilai log Kp yang berada di atas -2,5. Nilai tersebut mengindikasikan bahwa masing-masing senyawa termasuk dalam kategori memiliki permeabilitas kulit yang rendah, karena batas yang digunakan untuk menilai rendahnya kemampuan penetrasi kulit adalah log Kp lebih besar dari -2,5. (Suherman *et al.*, 2023).

Analisis prediksi distribusi meliputi BBB dan Pgp-Subtrat. Nilai BBB merupakan suatu parameter penting sebagai bahan pertimbangan guna menekan munculnya dampak merugikan serta mengurangi potensi toksisitas pada jaringan otak (Suherman *et al.*, 2022). Senyawa hasil yang diperoleh pada nilai BBB bahwa pada kontrol FAD menunjukkan hasil "Tidak" dan pada senyawa uji lainnya menunjukkan hasil "Ya" sehingga senyawa mendapatkan akses guna menembus membran sistem sawar darah pada otak, karena Senyawa tersebut bersifat lipofilik (larut dalam lemak), serupa dengan karakteristik komponen penyusun membran sawar darah otak. Dalam konteks terapi, senyawa yang ideal adalah senyawa yang tidak mampu menembus sawar darah otak, karenanya distribusi dalam

tubuh akan lebih terfokus pada jaringan target tanpa mempengaruhi sistem saraf pusat. Dengan demikian, senyawa tersebut cenderung lebih mudah dieliminasi melalui proses ekskresi (Kartika, 2024). Nilai absorpsi Selanjutnya adalah nilai Substrat P-glikoprotein (Pgp) adalah sistem efluks transporter yang dapat membatasi molekul obat menuju jaringan otak. Berdasarkan hasil yang diperoleh pada tabel 6. Bahwa senyawa Flavin Adenine Dinucleotide, 5,6-dimethoxyindan-1-one dan 5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone sebagai molekul uji, senyawa tersebut berperan sebagai substrat P-glycoprotein (Pgp), sehingga pergerakan komponen aktifnya menuju area sawar darah–otak menjadi terhambat (Utami *et al.*, 2022).

Analisis selanjutnya dalam segi metabolisme parameter yang digunakan dalam penelitian ini yaitu CYP2C9 inhibitor dan CYP3A4 inhibitor. Pemilihan enzim CYP3A4 didasarkan pada perannya sebagai anggota keluarga P450 yang mampu memetabolisme sebagian besar molekul aktif yang memiliki sifat sangat lipofilik serta sitokrom yang memetabolisme hampir 50% obat (Utami *et al.*, 2022; Mutiara *et al.*, 2022). CYP2C9 merupakan isoform yang tingkat ekspresinya sangat dominan di hati, menempati posisi kedua tertinggi dibandingkan keluarga CYP lainnya. Ketika enzim ini terhambat, muncul risiko terjadinya interaksi obat yang bersifat farmakokinetik, karena proses eliminasi obat menjadi lebih lambat. Akibatnya, senyawa terapeutik dapat tertahan lebih lama dalam tubuh, sehingga meningkatkan kemungkinan efek toksik (Hakiki *et al.*, 2024). Mengacu pada hasil yang diperoleh pada tabel 5 hasil metabolisme pada CYP3A4 dari 15 senyawa terdapat 3 senyawa yang dikategorikan "ya" yaitu pada kontrol uji resveratrol dan senyawa 5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-tetradecanone, 5,6-dimethoxyindan-1-one sedangkan pada 12 senyawa lainnya tidak dapat mengganggu suatu proses metabolisme di hati (Yusuf *et al.*, 2022). Sedangkan pada hasil metabolisme CYP2C9 yaitu pada kontrol resveratrol dan senyawa (-)-

Caryophyllene_oxide, 9(Z),11(E),13(E)- Octadecatrienoic Acid methyl ester, 9-Oxo-10(E),12(E)- octadecadienoic acid sehingga pada senyawa tersebut metabolismenya akan lebih lama berada pada dalam tubuh (Hakiki *et al.*, 2024).

Dalam segi ekskresi parameter yang digunakan adalah Renal OCT2. Organic cation transporter 2 (OCT2) dikenal sebagai pengangkut masuk (uptake transporter) yang memiliki peran krusial dalam memindahkan serta membuang berbagai obat dan molekul endogen melalui mekanisme ekskresi ginjal. Senyawa yang menjadi substrat OCT2 berpotensi menimbulkan interaksi yang merugikan apabila dikombinasikan dengan inhibitor OCT2. Oleh karena itu, evaluasi terhadap potensi suatu senyawa sebagai substrat OCT2 tidak hanya memberikan gambaran mengenai laju eliminasi (clearance), tetapi juga penting dalam mengidentifikasi kemungkinan kontraindikasi yang dapat terjadi (Abdullah *et al.*, 2022). Mengacu pada analisis dalam Tabel 5. Yang menjabarkan bahwasanya semua senyawa yang diberikan bukan merupakan bagian dari substrat OCT2.

Analisis selanjutnya adalah uji toksisitas, parameter yang digunakan adalah Hepatotoxitiy dan Skin Sensitisation mengacu pada analisis yang dipaparkan pada Tabel 5. hasil yang diterima mengacu pada uji skinsentisation bahwa empat senyawa yang tidak menunjukkan efek toksik yaitu pada 4- Methoxybenzaldehyde, 4'-Methoxyacetophenone, 1,4-dihydroxy-1,4-dimethyl-7- (propan-2-ylidene)- decahydroazulen-6-one, sedangkan pada nilai hepatotoxitiy terdapat satu senyawa yaitu α -Linolenic acid yang temuan tersebut mengisyaratkan adanya kemungkinan efek toksik serta reaksi sensitif pada kulit. Penilaian terhadap potensi toksisitas dapat dilakukan melalui tingkat kelarutan senyawa dalam air, di mana semakin mudah suatu molekul larut, semakin kecil kecenderungannya untuk bersifat toksik. Kondisi ini terjadi karena senyawa dengan energi ikatan rendah cenderung membentuk ikatan lebih kuat dan bertahan lebih lama

dengan reseptornya, sehingga molekul tersebut dapat mengendap lebih lama di dalam lapisan lipid bilayer, dan pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya efek toksik (Nur *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Temuan pada studi *in silico* menunjukkan bahwasanya senyawa α -Linolenic acid memiliki afinitas yang baik terhadap protein Sirtuin-1 dan tingkat interaksi yang rendah terhadap Xanthin Oksidase. Namun apabila ditinjau dari nilai farmakokinetik senyawa 4-Methoxybenzaldehyde memenuhi kriteria farmakokinetik dan toksikologi yang baik berdasarkan prediksi ADMET dan aturan Lipinski. Sehingga Penelitian ini memberikan dasar ilmiah guna kemajuan dalam penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* yang dapat mendukung konfirmasi akan tingkat efektivitas dan keamanannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Rasa apresiasi yang mendalam penulis tujukan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas berbagai fasilitas serta dukungan sarana yang tersedia selama berlangsungnya penelitian ini. Ungkapan rasa syukur dan terima kasih diarahkan kepada seluruh dosen pengampu dan pembimbing maupun rekan sejawat yang telah memberi masukan, arahan, serta semangat yang sangat berarti dalam menyelesaikan penelitian ini. Tidak lupa, penulis menghargai segala bentuk bantuan dari pihak laboratorium serta instansi terkait yang telah turut mendukung keberlangsungan dari kegiatan ini baik secara langsung maupun dukungan melalui jarak jauh.

DAFTAR PUSTAKA

Abdullah, S. S., Putra, P. P., Antasionasti, I., Rundengan, G., Suoth, E. J., Abdullah, R. P. I., & Abdullah, F. (2022). Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksikologi pada pericarpium pala (*Myristica fragrans*) secara artificial intelligence. *Chemistry Progress*, 14(2), 81-92.

Allen, K.D., Thoma, L.M., Golightly, Y.M., 2022. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 30, 184–195.

Bahi, R. R. R., Herowati, R., & Harmastuti, N. (2020). Studi biokemoinformatika kandungan kimia daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees) sebagai antihiperglikemia serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(2), 466-477.

Chandradewi, M. A., Widiyana, A. P., & Damayanti, D. S. (2025). Studi In Silico Prediksi Mekanisme Antihipertensi Senyawa Aktif Daun Pepaya (*Carica Papaya*) Melalui Penghambatan Reseptor B1 Adrenergik Dan Enzim Phenylalanine Hidroxylase (Pah). *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal Of Community Medicine)*, 13(1).

Diyah, N. W., Ghifari, A. S., Hidayati, S. W., & Ekowati, J. (2022). In silico Study on Physicochemical, Pharmacokinetic and Toxicity Profiles of Available Antiviral Drugs and The Drug-Target Interaction with Protease of SARS-CoV-2. *Camellia: Clinical, Pharmaceutical, Analytical and Pharmacy Community Journal*, 1(2), 38-47

Dwi, D. K., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi in silico sifat farmakokinetik, toksisitas, dan aktivitas imunomodulator brazilin kayu secang terhadap enzim 3-chymotrypsin-like cysteine protease coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and*

Science (JoIMedLabS), 1(1), 76-85.

Fardhani, A. M., Mirza, D. M., & Sulistyowati, E. (2024). Simulasi Molecular Docking Aktivitas Antiinflamasi Rimpang Zingiber Officinale var. amarum pada Mediator Inflamasi PGD2 dan TXA2 pada Osteoarthritis. Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine), 12(2).

Fitriani, T., Nashihah, S., 2021. Uji Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Rambai (Sonneratia Caseolaris (L) Engl) Terhadap Bakteri Propionibacterium Acnes DAN Staphylococcus epidermidis. JFIOnline | Print ISSN 1412-1107 | e-ISSN 2355-696X 13, 40–53.

Hadisoebroto, G., Effendi, S., Al Azzahra, Y., & Sari, L. F. (2025). Analisis molecular docking senyawa aktif tanaman Kumis Kucing (Orthosiphon stamineus B.) terhadap reseptor Carbonic Anhydrase II sebagai kandidat obat antihipertensi. Journal of Noncommunicable Diseases, 5(1), 29–52.

Hakiki, A., Andika, A., & Rahmawati, R. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian, 5(2), 195-212

Hartati, Fadjar, and Viol Kharisma. 2021. "Evaluation of Pharmacokinetic Properties, Toxicity, and Bioactive Cytotoxic Activity of Black Rice (Oryza Sativa L.) as Candidates for Diabetes Mellitus Drugs by in Silico." Biointerface Research in Applied Chemistry 14:12301–11.

Hasan, R., l'annah, F. C., & Bahi, R. R. R. (2022). Docking molekuler senyawa potensial daun kelor (Moringa oleifera) terhadap reseptor folat. Journal of Innovation Research and Knowledge, 2(2), 519-526.

Hayati, E. K., Sabarudin, A., Rafi, M., & Karomah, A. H. (2024). LCHRMS-based metabolomics on *Acalypha indica* with different altitude and antioxidant activity. *South African Journal of Botany*, 172, 710-719.

Hidayati, M. D., Ersam, T., Shimizu, K., and Fatmawati, S., 2017. Antioxidant Activity of *Syzygium polyanthum* Extracts. *Indonesian Journal of Chemistry* 17 (1), 49-53.

Hidayatullah, J. A., Widiyana, A. P., & Damayanti, D. S. (2022). Studi In Silico: Analisis Potensi Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris*) Sebagai Anti-Alzheimer dengan Aktivasi Alfa Sekretase dan Penghambatan Beta Sekretase. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*, 9(1).

Illian, D. N., Widiyana, A. P., Hasana, A. R., Maysarah, H., Al Mustanirroh, S. S., & Basyuni, M. (2022). In silico approach: Prediction of ADMET, molecular docking, and QSPR of secondary metabolites in Mangroves. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12(11), 021-029.

Istiqomah, N., Akuba, J., dan Taupik, M., 2021. Formulasi Emulgel Dari Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* LAM) Serta Evaluasi Aktivitas Antioksidan Dengan Metode DPPH, *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 3(1).

Jafarzadeha A, Nemati M. Therapeutic potentials of ginger for treatment of multiple sclerosis: a review with emphasis on its immunomodulatory, anti-inflammatory and antioxidative properties. *J Neuroimmunol*. (2018) 324:54–75.

Kartika, W. A. (2024). a Molecular Docking Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) Terhadap Penghambatan Enzim Tyrosine Kinase Sebagai Antikanker: Molecular Docking. *Indonesian Journal of*

Pharmaceutical and Clinical Research, 7(2), 14-24.

Lepetsos, P., Papavassiliou, A.G., 2016. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1862, 576–591.

Liao, Z., Cai, X., Zheng, Y., Lin, J., Yang, X., Lin, W., Zhang, Y., He, X., & Liu, C. (2024). Sirtuin 1 in osteoarthritis: Perspectives on regulating glucose metabolism. *Pharmacological Research*, 202, 107141

Maharani, D. S., Redjeki, S. G., Emamia, E. S., Mulyadi, A. P. A., Nurviana, D., Aulifa, D. L., & Karim, B. K. (2024). Identifikasi Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai Kandidat Antikanker Melalui Studi In Silico terhadap Reseptor Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase. *Chimica et Natura Acta*, 12(1), 49-57.

Mirza, D. M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., & Agil, M. (2021). Prediksi Aktivitas Fitoestrogenik Senyawa Golongan Flavonoid terhadap Receptor Estrogen α (ER- α) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(4), 512–519

Mujtahid, I. F., Razak, R., & Najib, A. (2024). Studi in silico prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa tectoquinone sebagai α -glukosidase inhibitor. *Makassar Natural Product Journal*, 2(3), 215–221.

Mutiara, Y. M., Wahjudi, M., & Kok, T. (2022). Studi In Silico Potensi Piperine, Piperlongumine, dan Thymoquinone Sebagai Obat Alzheimer. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity (IJOBB)*, 6(3), 77-8

Nur, S. S., Sa'adah, W. M., Zakiyyah, Z. A., & Ruswanto, R. (2019). Studi docking turunan ethionamide terhadap Enoyl-[acyl-

carrier-protein] reductase [NADH] sebagai kandidat obat anti-tuberkulosis. *Zalfa: Journal of Health Sciences*, 5(2), 178–187.

Nursamsiar, N., Jum, A. A., Aksa, R., Marwati, M., & Nur, S. (2021). Docking Senyawa Aglikon Kurkuligosida A Dan Turunannya Terhadap Enzim Aldosa Reduktase. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(2), 136-146.

Nursamsiar, N., Mangande, M. M., Awaluddin, A., Nur, S., & Asnawi, A. (2020). In silico study of aglycon curculigoside A and its derivatives as α -amilase inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1), 29-37.

Nursanti, O., Aziz, A., & Hadisoebroto, G. (2022). Docking Dan Uji Toksisitas Secara Insilico Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *INPHARNMED Journal (Indonesian Pharmacy and Natural Medicine Journal)*, 6(1), 35-46.

Nusantoro, Y. R., & Fadlan, A. (2020). Analisis sifat mirip obat, prediksi ADMET, dan penambatan molekular isatinil-2-aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2), 114-126.

Ozkur M, Benlier N, Takan I, Vasileiou C, Georgakilas AG, Pavlopoulou A, et al. Ginger for healthy aging: a systematic review on current evidence of its antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer properties. *Oxidative Med Cell Longev*. (2022) 2022:1–16

Pratama, P. R., Isman, F., & Fadlan, A. (2022). Penyelidikan Aktivitas Antikanker Payudara oleh Minyak Atsiri Bunga *Michelia Alba* Secara In Silico. *al Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia dan Terapan*, 9(1), 1-9.

Putri, H., In'am Ilmiawan, M., & Darmawan, D. (2022). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Osteoarthritis Lutut pada Petani di Desa Bhakti Mulya Kecamatan Bengkayang. *Jurnal*

Kedokteran dan Kesehatan, 18(1), 1-15

Rukmono, R. (2019). Virtual Screening Metabolit Aktif Senyawa Asam dari Pacar Air (*Impatiens balsamina* L.) terhadap Reseptor Sulfonilurea. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN*, 4(1).

Sasono, B., Amanda, N. A. & Dewi, D. N. S. S., 2020. Faktor Faktor Dominan pada Penderita Osteoarthritis di RSUD dr. Mohamad Seowandhie, Surabaya, Indonesia. *Jurnal Medika Udayana*, 9(11), pp. 1-7

Suherman, A. W. U., Hernawati, D., & Putra, R. R. (2023). Analisis In Silico: Aktivitas Senyawa Antibakteri dalam *Zingiber aromaticum* terhadap *Salmonella typhi*. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 11(1), 620-638.

Tilaqza, A., Herbani, M., & Aqilah, Z. (2023). Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 9(1), 52-62

Utami, D., Syahputra, R., & Widyaningsih, W. (2022). Studi Docking Molekular Aktivitas Panghambatan Enzim Tirosinase Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L. Lam). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(1), 21-34.

Utami, D., Syahputra, R., & Widyaningsih, W. (2022). Studi Docking Molekular Aktivitas Panghambatan Enzim Tirosinase Ubi Jalar (*Ipomoea batatas* L. Lam). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(1), 21-34.

Widiyana, A. P., Putra, G. S., Muchlashi, L. A., Sulistyowaty, M. I., & Budiati, T. (2016). Design and molecular docking studies of

quinazoline derivatives as antiproliferation. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 3(2), 44-48.

Widiyana, A. P., Widiandani, T., & Siswodihardjo, S. (2023). Molecular docking and QSPR of 5-O-acetylpinostrobin derivatives that inhibit ER α as breast cancer drug candidates. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research*, 5(12), 1194-1203.

Wiendarlina, I.Y., Sukaesih, R., 2019. Perbandingan Aktivitas Antioksidan Jahe Emprit (*Zingiber Officinale* Var *Amarum*) Dan Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var *Rubrum*) Dalam Sediaan Cair Berbasis Bawang Putih Dan Korelasinya Dengan Kadar Fenol Dan Vitamin C. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia* 6, 315–324.

Wulandari, R. P., Gabriel, K., Nurdin, H. A., Pakhrul, D. H. F., Harits, S. S., Prameswari, N., & Aulifa, D. L. (2023). In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Therapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 212-224.

Yusuf, M. J., Widiyana, A. P., & Damayanti, D. S. (2022). Studi in silico afinitas senyawa aktif biji kacang merah (*Phaseolus vulgaris*) terhadap protein sirtuin-1 (SIRT-1) dan nuclear releating factor-2 (NRF2) untuk mencegah Alzheimer. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 10(2).

